

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1901

THÈSE

No

511

POUR LE DOCTORAT

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 10 juillet 1901

PAR

EDMOND COULOMBE

Né à Flers (Orne), le 17 mai 1875

LA LÉCITHINE DE L'ŒUF

SON EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

Président : M. LANDOUZY, professeur.

Juges : MM. GAUCHER, professeur.

WURTZ & WIDAL, agrégés.

PARIS

AUGUSTIN CHALLAMEL, ÉDITEUR

Rue Jacob, 17

1901

511

THÈSE
POUR LE DOCTORAT

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1901

THÈSE

N°

POUR LE DOCTORAT

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 10 juillet 1901

PAR

EDMOND COULOMBE

Né à Flers (Orne), le 17 mai 1875

LA LÉCITHINE DE L'ŒUF

SON EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

Président : M. LANDOUZY, professeur.

Juges : MM. GAUCHER, professeur.

WURTZ & WIDAL, agrégés.



PARIS

AUGUSTIN CHALLAMEL, ÉDITEUR

Rue Jacob, 17

1901

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE
LE D^r V. LANGE

A MON PÈRE & A MA MÈRE

MEIS & AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A M. LE PROFESSEUR LANDOUZY

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

AVANT-PROPOS

Depuis bien des années, le phosphore est considéré comme un des plus puissants, sinon le meilleur, des analeptiques, et Soulier a même pu dire et démontrer qu'il était pour la substance nerveuse ce qu'est le fer pour l'hémoglobine.

Ainsi, la teneur en phosphore du cerveau diminue dans une forte proportion sous l'influence du surmenage physique et intellectuel et même de la simple fatigue, des émotions violentes, etc. La médication phosphorée est donc indiquée chaque fois qu'il sera nécessaire de tonifier le système nerveux. Il y a plus ; car le phosphore, comme nous le verrons, faisant partie, sous forme de *lécithine*, de la constitution de toute cellule animale, est indiqué chaque fois qu'il s'agit de soutenir la vitalité de la cellule organique, quelle qu'elle soit. Le phosphore est encore un excitant direct de la nutrition ; aussi ne doit-on pas être surpris de le voir prescrit dans les maladies les plus diverses.

Malheureusement, si l'on était d'accord sur l'opportunité de l'administration de ce précieux agent thérapeutique dans nombre de cas, les formes sous lesquelles

on était obligé de l'ordonner, jusqu'à ces derniers temps, étaient susceptibles de graves objections.

L'huile phosphorée, le phosphure de zinc, etc., éminemment toxiques et partant d'un maniement dangereux, ne donnent pas de résultats suffisants, en compensation des risques qu'ils font courir.

Les phosphates (phosphates de chaux, chlorhydrophosphates, lactophosphates, hypophosphites, etc.), n'ont pas donné les résultats qu'on est en droit d'attendre de la médication phosphorée, et Chery-Lestage, Heyden, Weiske, Sanson, Bunge, etc., ont démontré que l'action curative exercée parfois par ces médicaments n'est nullement due au phosphore qu'ils contiennent et que l'on retrouve intégralement dans les excréta.

Dans ces dernières années, on crut avoir rencontré la substance phosphorée active et non toxique, exempte de tout inconvénient, dont le besoin se faisait sentir, et les glycérophosphates minéraux jouissent encore maintenant d'une vogue considérable, indice de la fréquence des cas dans lesquels la médication phosphorée se recommande.

Cependant les glycérophosphates sont passibles des mêmes reproches que les phosphates. Bunge a établi en effet que leur acide phosphorique passe également dans les excréta. De plus, dans le travail nerveux, le phosphore, qui se trouve à l'état de lécithine, est abandonné, par la décomposition de cette substance, sous forme précisément d'acide glycérophosphorique. Ce dernier présente donc les caractères d'un déchet de la nutrition, et l'on comprend les échecs éprouvés par ses partisans.

D'ailleurs on tend généralement à admettre aujourd'hui que, dans le domaine de la nutrition, la cellule refuse d'assimiler les produits de synthèse que fabrique la chimie. Ceux-ci peuvent être absorbés par l'appareil digestif, être entraînés par le torrent circulatoire jusqu'au contact des éléments histiques, être absorbés même par leur protoplasma sans que celui-ci se les assimile. Il les rejette à la circulation générale dans l'état même où il les a pris.

La récente thèse de Georges Gamel (Montpellier, 1901), qui étudie l'élimination des composés oxygénés du phosphore, démontre, du reste, que l'acide phosphorique contenu dans les phosphites, phosphates, hypophosphites, chlorhydro, lactophosphates¹, etc., est complètement éliminé soit par l'urine, soit par les fèces, soit par les deux en même temps. Quant au glycérophosphate, voici quelle est sa conclusion (page 95) :

Nous pouvons donc conclure que l'acide phosphorique ingéré a été éliminé en partie par les urines et que le reste a été rejeté par les fèces.

Le glycérophosphate de chaux, ajoute-t-il, a pu très bien modérer la dénutrition du système nerveux et accroître l'utilisation de l'azote désintégré ; ceci ne regarde en rien le chimiste, mais les résultats que nous avons obtenus nous permettent d'affirmer que le glycérophosphate de chaux, ingéré dans l'économie, se comporte comme le phosphate de chaux le plus ordinaire et que son acide phosphorique est entièrement éliminé (1).

(1) MM. Schlagdenhauffen et Pagel, de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Nancy, n'ont pour ainsi dire pas trouvé de glycérophosphates

Cependant le phosphore se trouve dans la nature à l'état de combinaison parfaitement assimilable; cette combinaison, c'est la *lécithine*, qui théoriquement se trouvait remplir les conditions favorables pour l'administration du phosphore : innocuité absolue, assimilabilité parfaite, ce qui autorisait le professeur Armand Gautier à écrire dès 1874 : « Toute substance où existera le phosphore dans un état comparable à celui sous lequel nous le trouvons dans la *lécithine* ou qui contiendra, comme le jaune d'œuf, la chair et le frai de poisson, cette *lécithine* elle-même pourra être réputée plus éminemment propre à réparer les pertes de l'organisme faites sous l'influence d'un travail nerveux. »

Mais la *lécithine* n'était, jusqu'à ces derniers temps, qu'un produit de laboratoire, et les quelques expériences auxquelles on s'était livré sur cette substance faisaient regretter davantage l'absence d'un procédé pratique de préparation.

D'éminents chimistes et physiologistes ont découvert récemment plusieurs procédés permettant de livrer au commerce une *lécithine* suffisamment pure pour être employée avec fruit en thérapeutique. Aussitôt les expériences cliniques sont venues confirmer la valeur du nouveau médicament.

Serono et plusieurs autres médecins italiens apportèrent les premiers travaux, que les observations de

du commerce qui ne continssent une certaine quantité d'arsenic, et c'est à ce dernier corps qu'ils attribuent les effets heureux observés parfois avec les glycérophosphates, surtout au début de leur emploi, alors qu'ils étaient encore moins purs qu'actuellement (*Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, n° 5, 1901, p. 148).

Desgrez et Ali-Zaky, Gilbert et Fournier, Lancereaux, confirmèrent de leur autorité.

C'est l'étude de cette lécithine que nous nous sommes proposée dans la présente thèse.

Mais, avant d'exposer ce modeste travail, nous nous devons de remercier tous ceux dont les enseignements et les conseils nous ont été si utiles.

Que M. le Dr Brault et M. le Dr Gérard-Marchant, dans les services desquels nous avons accompli nos années de stage, veuillent bien recevoir ici l'assurance de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

Nous ne trouvons pas de termes qui puissent exprimer suffisamment à notre excellent oncle, le Dr E. Lange, toute l'affection respectueuse qu'il nous inspire. Ses encouragements et ses avis nous ont été des plus précieux.

Nous remercierons tout spécialement M. le Dr Hu-chard, médecin de l'hôpital Necker, auprès duquel nous avons trouvé l'accueil le plus bienveillant et qui a eu l'extrême obligeance de nous communiquer plusieurs observations et diverses indications bibliographiques.

Dans nos témoignages de gratitude, nous tenons à ne pas oublier M. le Dr P.-A. Mesnard, médecin de l'hôpital Péan, dont les conseils techniques nous ont été de la plus grande utilité.

M. le professeur Landouzy a bien voulu accepter la présidence de cette thèse : c'est un grand honneur, dont nous lui sommes particulièrement reconnaissant.

ÉTUDE CHIMIQUE DES LÉCITHINES

Les lécithines sont des graisses phosphorées très répandues dans les règnes animal et végétal.

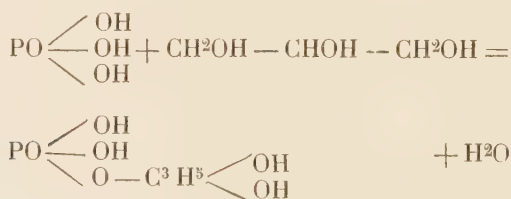
Les premières indications sur la présence d'une graisse phosphorée dans le cerveau humain et dans les œufs de différents poissons sont de Vauquelin et de Valenciennes et Frémy. Mais ce fut Gobley qui, en 1846, caractérisa nettement ce corps et lui donna le nom de *lécithine* (du grec *λεκιθος*, jaune d'œuf).

Il étudia et définît les produits de dédoublement de cette lécithine, et ces études le conduisirent à reconnaître l'existence de matières identiques ou analogues dans un grand nombre de tissus ou liquides de l'organisme animal : dans la laitance de carpe, dans le sperme, le cerveau, le sang, le cristallin, etc. Plus tard, Dastre et Morat signalaient la lécithine dans le vitellus des œufs d'oiseaux, sous forme de corpuscules sphériques que l'on avait pris pour de l'amidon et qui, examinés au microscope polarisant, présentaient le phénomène de la croix de polarisation, c'est-à-dire, suivant les positions des nicols polariseur et analyseur, une croix blanche sur fond noir, ou une croix noire sur fond blanc, les

branches de cette croix s'élargissant à partir du centre. Par la suite on trouva, dans diverses parties des plantes, des substances que l'on différencia des chlorophylles et que l'on reconnut pour des lécithines. On en signala dans les levures, les champignons, certaines tumeurs à développement très rapide et, en un mot, dans tous les éléments histiques où le protoplasma présente la plus grande activité vitale.

Quels que soient leurs origines et leurs modes de préparation, ces diverses lécithines offrent toutes un groupement identique ; seuls, quelques éléments accessoires de l'édifice chimique différent et les propriétés caractéristiques du groupement total restent les mêmes.

Le groupement typique de toutes les lécithines est l'acide glycérophosphorique, combinaison d'acide phosphorique PO_4H^3 avec la glycérine $\text{C}^3\text{H}^8\text{O}^3$, alcool triatomique, suivant la formule



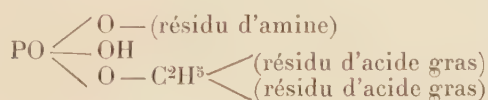
C'est ce noyau commun qui imprime aux diverses lécithines leurs plus intéressantes propriétés.

En examinant la formule de l'acide glycérophosphorique, on voit que cet acide possède, d'une part, des fonctions acides par l'acide phosphorique, et d'autre part des fonctions alcool par la glycérine.

Par ses fonctions acides, le noyau glycérophosphorique est susceptible de fixer une base. Par ses fonctions alcool de la glycérine, il peut fixer un acide.

Dans les lécithines, la base sera une amine : choline, névrine, bétaine, etc., et l'acide sera un ou plusieurs des acides gras que l'on trouve unis à la glycérine dans les graisses.

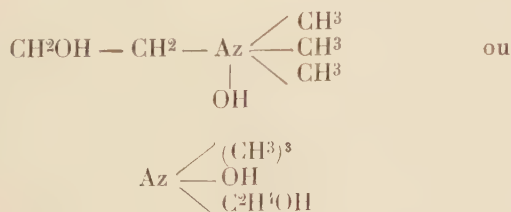
La constitution d'une lécithine en général peut donc être représentée par le schéma suivant :



les deux molécules d'acide gras pouvant être identiques ou différentes.

Parmi les bases le plus souvent rencontrées, nous trouvons d'abord la choline.

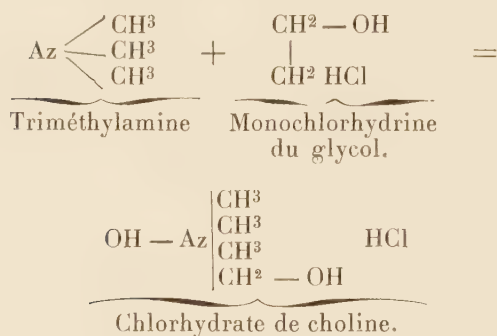
La choline est une amine-alcool, dont la formule $\text{C}^5\text{H}^{15}\text{AzO}^2$ peut se construire ainsi :



C'est l'hydrate de triméthylhydroxéthylène-ammonium. Découverte dans la bile de porc en 1849 par Strecker, elle est souvent accompagnée de névrine, qui

en diffère par H^2O en moins. Son origine est la décomposition des protagons et des lécithines.

A la chaleur, elle se dédouble en glycol (alcool éthylénique) et en triméthylamine. A ce dédoublement correspond une synthèse complète réalisée par Würtz en faisant réagir la triméthylamine sur la monochlorhydrine du glycol. — Sa réaction s'exprime comme suit :



Nous aurons tout à l'heure l'occasion de revenir sur le mode de fixation de la choline sur le noyau glycérophosphorique.

D'après Brieger, la choline doit être rangée parmi les substances mères dont dérivent les ptomaïnes. Il admet que la lécithine des tissus animaux est d'abord dédoublee sous l'action des bactéries, avec mise en liberté de choline. Celle-ci peut alors, par perte d'eau, engendrer la névrine, véritable ptomaïne toxique, extraite d'ailleurs par Brieger des produits de la putréfaction de la chair de poisson. Des bases moins complexes comme la triméthylamine et sans doute d'autres encore peuvent aussi dériver de la choline. Et de fait, dans la

putréfaction des cadavres humains, on voit la proportion de choline diminuer à mesure que les autres bases (névridine, cadavérine, putrescine) se produisent en plus grande quantité.

Les lécithines à base de choline sont les plus nombreuses et les plus importantes, mais à côté d'elles nous trouvons d'autres lécithines, également intéressantes au point de vue chimique et dont les bases sont soit la névrine, soit la bétaine, la muscarine, etc. Nous ne dirons que quelques mots de ces différents corps.

La névrine, comme nous l'avons déjà dit, est l'anhydride de la choline qu'elle accompagne souvent et avec laquelle elle a été confondue. Leurs propriétés et réactions sont très voisines.

La bétaine ou lycine est également une amine dont la formule $C^5 H^{11} AzO^2$ peut s'exprimer ainsi :



Le nom de bétaine lui a été donné par Scheibler, qui, en 1866, l'a découverte dans la betterave (*Beta vulgaris*). On la trouve également dans les feuilles et les tiges du *Lycium barbarum*.

On en a fait la synthèse par l'action de l'iodure de méthyle $CH^3 I$ sur le glycocolle $C^2 H^5 AzO^2$.

La muscarine a été retirée de la fausse oronge (*Amanita muscaria*) et sa formule $C^5 H^{13} AzO^3$ peut s'écrire :



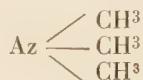
On a obtenu artificiellement la muscarine par oxy-

dation de la névrine par l'acide nitrique concentré; mais d'après les recherches de Boehm, cette muscarine ne serait pas identique à la muscarine de la fausse oronge. Ce serait un isomère présentant certaines différences d'action pharmacologique.

La mytilotoxine a été extraite par Brieger des moules toxiques. Une partie de cette mytilotoxine entre dans la composition des lécithines de ces moules. Il serait intéressant de chercher de quelle base la mytilotoxine, produit anormal, a pris la place et de quelle façon s'est faite la substitution. La formule de la mytilotoxine est $C^6 H^{15} AzO^3$ qui peut s'écrire :



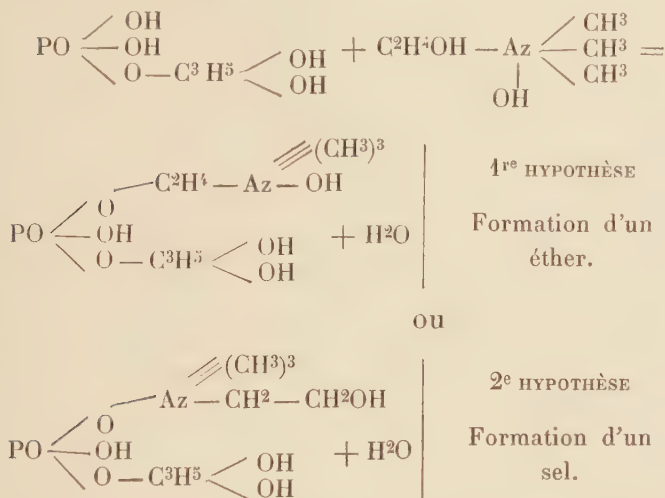
Remarquons en passant que toutes ces bases dérivent plus ou moins directement de la triméthylamine, qu'elles comprennent toujours le noyau



De quelle façon se fait la fixation de la base sur le noyau glycérophosphorique?

Prenons la choline comme exemple. Nous voyons qu'en sa qualité d'amine-alcool, elle peut se fixer de deux façons sur la molécule acide : 1° par sa fonction alcool, ce qui donnera naissance à un éther (hypothèse de Diakonow); 2° par sa fonction amine, ce qui formera un sel, étant données les propriétés basiques des

amines (hypothèse de Strecker). Ces deux hypothèses sont exprimées par les schémas suivants :



Quelle est de ces deux hypothèses celle qui répond à la réalité? Les auteurs sont partagés à ce sujet; néanmoins, on admet que la dernière hypothèse (formation d'un sel) est probablement la vraie pour les lécithines dioléique et dipalmitique que Diakonow a extraites du jaune d'œuf.

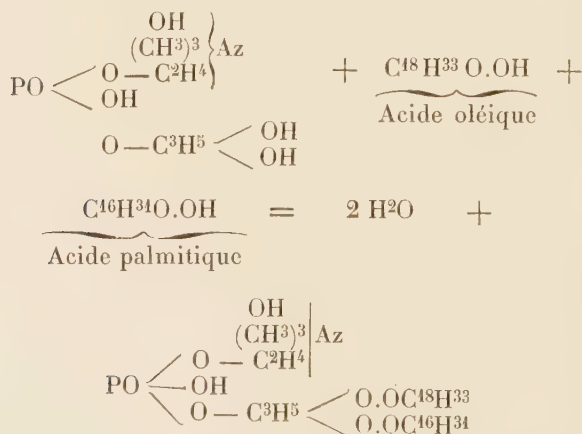
Hundeshagen, en 1883, essaya de vérifier l'hypothèse de Strecker en préparant le sel de choline de l'acide distéaroglycérophosphorique; mais le produit obtenu ne présentait en aucune façon les caractères des lécithines. Gilson a, d'autre part, étudié avec soin l'action de l'acide sulfurique sur la lécithine distéarique du jaune d'œuf et il a montré que la décomposition ne s'opère pas comme s'il y avait déplacement d'un acide faible par un acide fort. Le dédoublement est lent, in-

complet et présente tous les caractères d'une réaction d'hydratation. L'action des alcalis est au contraire beaucoup plus rapide et plus énergique. La lécithine distéarique doit donc être considérée comme une combinaison étherée de la choline.

Par les fonctions alcool de la glycérine, le noyau glycérophosphorique des lécithines fixe, nous l'avons déjà dit, deux molécules, identiques ou non, d'un acide monovalent, un acide gras, dans l'espèce.

Les acides gras trouvés le plus souvent dans les lécithines sont : l'acide stéarique $C^{18}H^{36}O^2$, l'acide oléique $C^{18}H^{34}O^2$, l'acide butyrique $C^4H^8O^2$, palmitique $C^{16}H^{36}O^2$, etc.

La réaction s'opère avec élimination de deux molécules d'eau, comme on peut le voir dans la formule suivante, qui est celle d'une lécithine extraite par Strecker du jaune d'œuf :



La lécithine analysée par Strecker était donc un

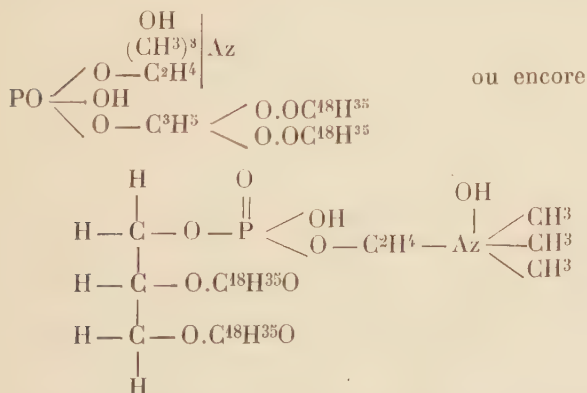
oléopalmitophosphoglycérate de choline. (Il disait de névrine, car ces deux substances étaient alors considérées comme identiques et les deux termes de choline et de névrine étaient employés indifféremment.) Strecker assigne à sa lécithine la formule $C^{41}H^{84}AzPO^9$.

Gobley en 1858 avait trouvé dans l'extrait gras des limaçons une lécithine qu'il reconnut par un oléomargarophosphoglycérate.

On admet également des oléostéarophosphoglycérate, des oléobutyrophosphoglycérate, des dioléophosphoglycérate, des dipalmitophosphoglycérate.

Mais la mieux connue des lécithines est le distéarophosphoglycérate de choline, ou distéaryle-glycérile-phosphate de choline ou mieux, comme nous l'avons vu, l'*éther distéaroglycérrophosphorique de la choline*, la seule qui ait été obtenue à l'état de pureté. C'est surtout de cette lécithine que nous allons nous occuper maintenant.

Sa formule $C^{44}H^{90}O^9PAz$ se décompose ainsi :



La lécithine distéarique constitue la majeure partie

de la matière phosphorée du jaune d'œuf, qui renferme plusieurs autres lécithines à base de choline.

Les lécithines à base de choline sont, d'ailleurs, les plus nombreuses et les plus importantes et se rencontrent en quantité notable dans l'organisme animal, ainsi que le montre le tableau suivant :

Cent parties contiennent	Lécithine
Cerveau (substance blanche).	11,00
— (substance grise)	2,50
Sang (veine porte)	0,24
— (veines sus-hépatiques)	0,29
— (globules rouges)	0,75
Sperme	1,50
Rétine.	2,48
Muscles	0,25
Bile	0,05
Jaune d'œuf	6,80

La composition centésimale de la lécithine distéarique est la suivante :

P	=	3,84
Az	=	1,73
C	=	65,42
H	=	11,15
O	=	17,86
		100,00

La lécithine du commerce se présente le plus souvent sous forme d'une masse jaune rougeâtre, translucide, ayant l'aspect de la résine et presque inodore. Cette lécithine contient 95 0/0 de lécithine pure et peut rendre les mêmes services thérapeutiques. Cependant, les

5 0/0 de matières grasses qu'elle contient la rendent plus facilement altérable.

La lécithine distéarique pure n'est cristalline que dans la solution mère de sa préparation; desséchée, elle se présente comme une poudre amorphe, blanche ou légèrement jaunâtre, fondant avant 100° en se colorant.

A froid l'alcool pur peut dissoudre son poids de lécithine et c'est là un des meilleurs caractères de pureté; la solution est jaunâtre ou jaune rougeâtre et a une consistance sirupeuse. Agitée avec l'eau, cette solution forme une émulsion durable qui ne dépose qu'au bout d'un temps fort long.

La lécithine est également soluble dans le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine et les huiles grasses.

L'eau ne dissout pas la lécithine, mais sous son action, celle-ci se gonfle considérablement; si cette action est prolongée, le dédoublement a lieu et la choline se sépare.

La lécithine est à la fois une base et un acide, comme le schéma que nous avons donné de sa constitution permet de s'en assurer. Aussi se combine-t-elle aux acides et aux bases pour donner des sels cristallisables. Toutefois, ces sels sont très instables.

Strecker a décrit un chlorhydrate de lécithine $C^{42}H^{83}AzPO^8Cl$, obtenu par décomposition du sel double platinique en solution éthérée, au moyen de l'hydrogène sulfuré.

Le chloroplatinate $(C^{42}H^{83}AzPO^8Cl^2) Cl_4$, peut être obtenu en traitant par le chlorure de platine en solution alcoolique, la solution alcoolique de la lécithine. Le précipité jaune qui se forme est purifié par précipita-

tion de sa dissolution éthérée au moyen de l'alcool. Il est soluble dans le sulfure de carbone, l'éther, le chloroforme, la benzine et il est facilement décomposable.

La dissolution éthérée abandonne par le repos des cristaux de chloroplatinate de choline (Strecker).

Le chlorhydrate de lécithine se combine également au chlorure cadmique.

L'hydrogène sulfuré précipite tout le métal de ces chlorures doubles en suspension dans l'alcool et régénère la lécithine à l'état de chlorure instable.

La lécithine se dédouble sous l'action de l'eau en présence des acides. Comme tous les éthers, elle se décompose par les alcalis caustiques ; elle se dédouble rapidement d'ailleurs, en présence de toutes les bases, surtout à chaud, pour donner des glycérophosphates de ces bases, des sels d'acide gras et de la choline. La vapeur d'eau surchauffée produit les mêmes effets (Diakonow, Gilson). Chauffée, la lécithine brûle avec une flamme fuligineuse en laissant un charbon acide qui contient de l'acide phosphorique, comme on peut s'en convaincre en le reprenant par l'eau. Cette propriété de laisser un charbon acide est une des plus caractéristiques des lécithines. Calcinée avec un mélange de carbonate et de nitrate de soude, tout le phosphore se retrouve à l'état de phosphate alcalin.

Bien que le cerveau en renferme de fortes proportions, c'est généralement du *jaune d'œuf* qu'on extrait la lécithine. Elle s'y trouve contenue à l'état de combinaison albuminoïde et constitue la vitelline ou lécithalbumine. Cette combinaison, qui est aisément soluble

dans l'eau salée, abandonne à l'alcool, surtout à chaud, la totalité de la lécithine.

Les divers modes d'extraction ont pour but de séparer celle-ci des matières albuminoïdes, de l'huile d'œuf, des lutéines et d'une petite quantité de cholestérine qui l'accompagne.

Quelques auteurs, comme Strecker, purifient la lécithine en l'engageant dans une combinaison avec le chlorure de platine ou le chlorure de cadmium. Cette combinaison est débarrassée de toute impureté par des lavages à l'alcool et décomposée par l'hydrogène sulfuré pour précipiter le métal et régénérer la lécithine.

Nous allons décrire plus longuement le procédé classique de Hoppe-Seyler et Diakonow.

Les jaunes d'œuf sont épuisés avec de l'éther froid jusqu'à ce que celui-ci ne se colore plus sensiblement en jaune. On épuise ensuite la masse avec de l'alcool à la température de 50°-60°. Cet extrait est rapidement évaporé à 50°-60° jusqu'à consistance sirupeuse, et le résidu est traité par de l'éther. Ce qui reste insoluble est dissous ensuite dans une quantité minima d'alcool absolu. Cette dissolution alcoolique refroidie jusqu'à une température de — 5° à — 20° abandonne la lécithine sous forme de grains.

Comme la lécithine est sensiblement soluble dans l'éther, ce procédé expose à des pertes considérables. Gilson a montré que l'on peut récupérer une partie de la lécithine qui a passé, en solution éthérée, en chassant totalement l'éther et en dissolvant le résidu dans l'éther de pétrole. Le liquide filtré, introduit dans un entonnoir à robinet, est agité avec de l'alcool à 75 0/0.

L'éther de pétrole dissout les graisses, tandis que la lécithine passe dans le liquide alcoolique. Celui-ci, débarrassé par distillation de l'éther de pétrole qu'il a dissous, est abandonné pendant quelques jours dans un endroit frais. Il se dépose ainsi de la cholestérine et d'autres substances étrangères avec très peu de lécithine. Le liquide sus-jacent, décoloré au noir animal, est rapidement évaporé à 50°-60°, et le liquide sirupeux est dissous dans l'éther. On décante enfin le liquide éthéré qui est filtré et évaporé. Le résidu est de la lécithine presque pure. On la débarrasse des traces de cholestérine qu'elle contient encore en la dissolvant dans très peu d'alcool absolu et en faisant cristalliser comme précédemment dans un mélange réfrigérant.

Voici maintenant comment Serono décrit le procédé dont il se sert pour fabriquer la lécithine de ses injections :

L'on prend des jaunes d'œufs tout à fait frais ; on les fait digérer à chaud avec de l'alcool fort (90°-95° Gay-Lussac) en ne dépassant pas la température de 50° ; l'on filtre et l'on répète l'extraction deux ou trois fois jusqu'à ce que le résidu solide soit parfaitement décoloré.

L'alcool dissout la lécithine, les lutéines, des traces de corps gras et un peu de cérébrine.

On sépare cette dernière par le refroidissement à 0°. Le produit alcoolique filtré de nouveau est distillé dans le vide, dans un courant d'anhydride carbonique, en ne dépassant pas 40°. Le résidu solide est lavé rapidement avec un peu d'éther pur, puis traité avec une grande quantité de solution physiologique stérilisée de chlorure

de sodium (0,70/0), dans le même appareil distillateur, puis laissé en repos pendant 24 heures. La lécithine se dépose au fond du récipient. — On décante et on émulsionne le produit solide avec un peu de la même solution physiologique et l'on se sert de cette émulsion mise en des flacons bien bouchés et stérilisés pour l'usage, en ayant soin d'agiter la solution avant de s'en servir.

Enfin voici le procédé de Bergell :

Il épuise à chaud les jaunes d'œufs par l'alcool à 95° et précipite la lécithine par une solution alcoolique de chlorure de cadmium. — Le précipité cadmique, lavé à l'alcool et à l'éther, est décomposé, non par l'hydrogène sulfuré, mais par le carbonate d'ammoniaque en solution alcoolique. — La solution alcoolique de lécithine filtrée laisse par refroidissement, à basse température, déposer une partie de la lécithine ; le reste est obtenu par évaporation du dissolvant et reprise par le chloroforme, d'où la lécithine est précipitée par addition d'acétone.

De la solution alcoolique, Diakonow a séparé plusieurs lécithines ; par refroidissement à — 10° il a obtenu une lécithine distéarique ; l'évaporation dans le vide de la liqueur mère lui a fourni la lécithine dioléique ; enfin le traitement de l'éther de lavage lui a donné la lécithine dipalmitique.

Les lécithines ne forment pas, au milieu des corps étudiés par la chimie biologique, une famille absolument à part et sans analogie avec d'autres familles.

Parmi les corps organiques contenant du phos-

phore, ceux qui se rapprochent le plus des lécithines sont les protagons et les chlorophylles.

Les protagons ont été découverts dans la substance cérébrale par Vauquelin et Coverbe. Ils se présentent sous la forme d'une matière blanche, de réaction neutre, amorphe ou vaguement cristalline.

Le protagon, d'après Hoppe-Seyler, serait un mélange de lécithine et de cérébrine ; cependant ni l'éther, ni l'alcool ne lui enlèvent de lécithine. Plus complexe encore que cette dernière, il contient une quantité appréciable de soufre.

En se décomposant, il donne, outre de la cérasine et du glycose, les mêmes produits de décomposition que la lécithine : acides phosphorique, oléique, stéarique et névrine.

Les chlorophylles ont été rapprochées des lécithines en raison de l'existence simultanée de ces deux substances dans les mêmes parties des plantes, de leur apparition et de leur disparition simultanée. Dans l'organisme végétal qui se développe, les lécithines et les chlorophylles apparaissent à mesure que les phosphates diminuent. Au contraire dans l'œuf des oiseaux et, en général, dans les organes animaux en voie de formation, les lécithines diminuent au fur et à mesure que se développent le squelette et les autres organes, tandis que les phosphates suivent une progression inverse. Nous aurons l'occasion de revenir sur ces intéressantes questions.

Les chlorophylles sont surtout bien connues depuis les remarquables travaux de M. Armand Gautier qui a fait la lumière sur le groupe confus de ces substances.

Les premiers essais sérieux entrepris pour élucider la composition des chlorophylles ont été tentés par Hoppe-Seyler.

Il tira des graminées une substance qu'il appela chlorophyllane et que Gautier a reconnue pour une chlorophylle répondant à la formule $(C^{30}H^{48}Az^2O^3)$. Hoppe-Seyler, en la traitant par la potasse caustique, l'a détriplée en acide chlorophanique, acide glycérophosphorique et névrine.

Stoklasa lui assigne la composition centésimale suivante :

C	73,345	P. . . .	1,380
H	9,725	Mg . . .	0,340
Az. . . .	5,685	O. . . .	9,525

Comme on le voit, les chlorophylles diffèrent des lécithines en ce que les acides gras de ces dernières sont remplacés par des acides particuliers.

Calcinés, 100 gr. de chlorophylle laissent 1 gr. 75 de phosphate de magnésie et une trace de chaux et de sulfates.

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA LÉCITHINE

Nous avons vu que la lécithine de l'organisme animal se trouvait en assez grande quantité dans le cerveau, et, en quantité moindre, dans le sang, le sperme, les muscles, la bile, etc. Tous ces tissus sont, en effet, assez riches en lécithine pour que l'on puisse bien en connaître la teneur ; mais la lécithine existe également dans les autres tissus de l'organisme, et, si elle y est en quantités trop faibles pour permettre un dosage précis, il n'en est pas moins vrai que sa présence a été démontrée sans qu'il puisse y avoir le moindre doute à cet égard.

La lécithine existe dans tous les tissus animaux et végétaux, comme l'ont prouvé Lilienfeld et Monti, Stoklasa et Danilevsky (de Karkov). C'est dans les noyaux des cellules et surtout dans les cellules jeunes que l'on trouve la lécithine. Elle n'est pas à l'état libre, mais à l'état de combinaison, sous forme de lécithalbumine. Elle est le plus souvent accompagnée de cholestérine, sans qu'on puisse encore en soupçonner la raison.

Comment prend naissance la lécithine de l'organisme animal ? Provient-elle de la lécithine des aliments, ou bien est-elle un produit synthétique d'autres matériaux ?

Remarquons d'abord que la quantité de lécithine absorbée avec les aliments est assez restreinte; elle se borne à la lécithine contenue dans les aliments ingérés crus. En effet, la cuisson détruit la lécithine et l'on n'ingère dans les aliments cuits que ses produits de décomposition.

Le suc gastrique est sans action sur la lécithine des aliments.

Bo Kay, Politis et Hasebroeck ont prétendu, au contraire, que, sous l'influence de la digestion pancréatique, les lécithines se dédoublent facilement en acide glycérophosphorique, en acides gras et en choline avec absorption d'eau. Mais nous ne savons pas si dans la digestion normale *in vivo*, cette décomposition est complète, ou si une partie, en tout cas minime, est résorbée telle quelle (1). Nous ne savons pas non plus si la lécithine des tissus provient de la lécithine non décomposée, ou bien si les produits de décomposition de la lécithine se réunissent de nouveau après l'assimilation, ou bien enfin si elle peut être formée avec des matériaux étrangers. Il se peut également que le mode de formation de la lécithine dans notre organisme ne soit point unique et que les diverses hypothèses que nous avons émises soient également vraies.

La présence de la lécithine dans le lait démontrée par Tolmatscheff, les expériences nombreuses où la lécithine administrée *per os* dans un but thérapeutique s'est montrée active, nous porteraient à croire, malgré

(1) *In vitro*, la lipase du suc pancréatique ne dédouble pas la lécithine (Hanriot).

l'avis contraire de Serono, que, si la lécithine est décomposée par le suc pancréatique, elle peut se reconstituer par synthèse des produits de décomposition. Danilevsky y a vu cette indication thérapeutique de ne donner la lécithine *per os* que chez des individus à jeun, afin d'éviter autant que possible l'action du suc pancréatique.

Quoi qu'il en soit, la résorption de la lécithine et de ses produits de dédoublement est certainement complète; on ne retrouve dans les fèces ni lécithine, ni acide glycérophosphorique (Bunge).

L'observation suivante de Miescher sur le saumon du Rhin, parle cependant en faveur de la production par synthèse dans l'organisme des lécithines, ainsi, d'ailleurs, que des nucléines.

Chaque année les saumons de la mer remontent le courant pour venir frayer dans le Haut-Rhin. A l'époque de cette pérégrination, l'ovaire augmente de 0,4 à 19 et même 27 0/0 du poids du corps. La migration dure de quatre à quatorze mois. Pendant tout ce temps les saumons ne prennent aucune nourriture; leur intestin est régulièrement trouvé vide. Les matériaux servant à l'accroissement de l'ovaire doivent donc nécessairement être fournis par la musculature du corps, qui forme la masse principale du poids de l'animal. Par des observations comparatives faites sur des exemplaires ayant une colonne vertébrale exactement de la même longueur, Miescher a démontré que les muscles disparaissent en raison du développement des ovaires, et que le gros muscle du tronc à lui seul accuse une diminution de poids et de matières albuminoïdes suf-

fisante pour couvrir l'augmentation de l'ovaire. Les œufs sont très riches en nucléine et en lécithine, tandis que le muscle n'en contient que de petites quantités. On trouve dans le muscle beaucoup d'acide phosphorique, mais sous une autre forme, peut-être fixé légèrement aux matières albuminoïdes comme sel de potasse. Miescher conclut de ces observations que, sous l'influence des transpositions chimiques les plus profondes, les combinaisons caractéristiques de l'œuf (dont la lécithine) prennent naissance des matières albuminoïdes, de la graisse et des phosphates des muscles (Bunge).

Si nous ignorons par quels processus se forment les lécithines de l'organisme animal, nous ne sommes malheureusement guère plus avancés sur la question du rôle que jouent les lécithines dans les fonctions vitales.

Les récents travaux tendent à considérer comme capitale l'influence de la lécithine sur le développement des éléments histiques, et s'il est permis de conclure de l'action exercée par la lécithine administrée dans un but thérapeutique ou expérimental, au rôle que doit avoir la lécithine qui fait partie normalement de l'organisme, on doit évidemment penser que ce rôle est celui d'un agent bioplastique puissant.

Remarquons d'abord que la proportion de lécithine contenue dans les différents tissus est d'autant plus élevée que ces tissus sont doués d'une plus grande vitalité. Ainsi, Lilienfeld et Monti ont démontré, par de très délicates réactions micro-chimiques, que les noyaux des cellules jeunes dont le développement et la multiplication sont si faciles, sont de beaucoup plus riches

en phosphore que les noyaux des cellules âgées dont le pouvoir reproductif a disparu.

On put déjà soupçonner l'importance physiologique de la lécithine, quand Hoppe-Seyler en 1879-1881, dans le *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 3, 340, etc., eut démontré que la chlorophylle n'est pas autre chose qu'une lécithine dans laquelle les acides gras sont remplacés par des acides particuliers (acide chlorophanique, etc.).

Ces expériences furent confirmées en 1896 par Julius Stoklasa, qui conclut de ses travaux sur l'origine de la chlorophylle et de la lécithine dans les plantes : « Sans phosphore pas de chlorophylle ; sans phosphore pas de lécithine ! » (*Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, n° 17).

Mais c'est à Danilevsky que l'on doit les recherches les plus intéressantes sur le rôle physiologique des lécithines. Les résultats de ces recherches sont exposés dans deux notes à l'Académie des sciences, présentées en 1895 et en 1896 par M. Chauveau (1).

« Il est certain, dit-il, que les processus compliqués de division des éléments cellulaires, leur développement, leurs métamorphoses, leurs différenciations sont intimement liés à des transformations chimiques qui se produisent dans la substance du nucléus et dans le protoplasma de la cellule... Nous devons attribuer une influence impulsive directe ou indirecte sur le cours des processus morphologiques aux substances qui sont déjà

(1) Comptes rendus de l'Académie des sciences, t. CXXI, 1895, p. 4467 et t. CXXIII, 1896, p. 195.

devenues partie intégrante du bioplasma, étant totalement assimilées par ce dernier du milieu extérieur, ou bien à celles qui se sont formées dans la substance cellulaire, grâce aux propres processus chimiques du bioplasma vivant... En réalité, l'action stimulante ou organoplastique des substances protéiques de la nourriture est fort limitée. Plus probable paraît l'hypothèse qui attribue une telle force bioplastique aux substances organiques qui ne viennent pas du dehors comme telles, mais qui naissent dans le bioplasma même, grâce à ses forces chimiques propres. Les substances phosphorées organiques présentent sous ce rapport le plus grand intérêt, et surtout celles qui sont les plus importantes parties intégrantes du nucléus (nucléines, lécithines). On peut supposer à priori que *la présence de ces substances dans la cellule est une condition très importante pour l'énergie de la croissance et de la multiplication.* »

Et Danilevsky, en conclusion des expériences qu'il a entreprises pour vérifier cette hypothèse, dit qu'il lui paraît fort probable que la lécithine est, à un haut degré, un agent bioplastique et qu'elle est nécessaire à la multiplication des cellules. Nous verrons, à propos de l'action thérapeutique de la lécithine, que presque toutes les expériences tendent à confirmer cette hypothèse.

De quelle façon s'exercerait cette action organoplastique ? C'est ce qu'on ignore encore complètement.

Tout ce que l'on sait, c'est que par suite des phénomènes dont elle est le siège, la lécithine se décompose en acides gras, en choline et en acide glycérophosphorique, ce dernier pouvant même se dédoubler. Ainsi le professeur Armand Gautier a démontré que la com-

bustion de la lécithine est la source ou l'une des principales sources de l'excès de la sécrétion phosphorique pendant le travail nerveux.

La lécithine est actuellement l'objet de nombreux travaux destinés à élucider la question obscure de sa physiologie et nous espérons, avec Serono, que la lumière sera bientôt faite sur ce point si intéressant.

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE DE LA LÉCITHINE

Les premières recherches sur l'action de la lécithine sont, nous l'avons dit, de Danilevsky, en 1890.

Ayant mis des œufs de grenouille fécondés dans deux vases remplis d'eau, mais dont l'un contenait 1/1500^e de lécithine, il constata que, au bout de deux mois, les têtards contenus dans l'eau lécithinée étaient presque moitié plus gros que les témoins. Il put voir également que les racines de cresson plongeant dans l'eau lécithinée s'allongeaient de 50 à 100 pour 100 de plus que les racines du cresson témoin; ces racines étaient aussi couvertes d'un nombre plus considérable de poils.

Encouragé par ces résultats, il résolut d'expérimenter la lécithine sur des animaux à température constante : ce fut des chiens et des poussins qu'il choisit. Il administrait la lécithine par la bouche ou en injections à des doses peu fréquentes et ne dépassant pas 0,05 cgr.

Disons de suite que ses expériences furent courtes et incomplètes, car il n'étudia pas les échanges organiques des animaux en expérience et les doses de lécithine qu'il employa ne furent pas assez élevées; ce qui

tient aux faibles quantités de cette substance dont il disposait, substance dont on doit d'ailleurs suspecter la qualité, étant donné qu'elle déterminait des abcès mortels chez trois des chiens en expérience.

Il n'en obtint pas moins des expériences fort remarquables. Voici, en effet, ses conclusions :

« Les expériences de M. Selensky, faites avec ma collaboration il y a cinq ans (1890), vérifiées de nouveau cette année (1895) par mon préparateur M. Sostin, ont établi que l'injection sous-cutanée de lécithine aux chiens, augmente considérablement le nombre des globules rouges du sang : il s'élève à 800.000-1.000.000 et davantage au-dessus de la normale ainsi que l'hémoglobine. Cette amélioration dans la composition du sang arrive assez souvent rapidement, quelques jours après l'injection et dure fort longtemps... Si nous pensons à la minime quantité de lécithine contenue dans le milieu aqueux de nos observations, on ne peut pas croire qu'elle agisse seulement comme substance nutritive proprement dite. Elle augmente l'assimilation de la nourriture (Danilevsky, de Saint-Petersbourg). Outre cela, je crois fort probable que l'on doit attribuer à la lécithine une influence stimulante directe d'une grande importance sur les processus de multiplication des éléments cellulaires, c'est-à-dire sur l'agrandissement du noyau et de là sur sa métamorphose de multiplication » (*Académie des Sciences*, 1895).

Cette première communication fut suivie d'une seconde l'année d'après, où il constatait que l'injection de lécithine en petites quantités chez les animaux à

sang chaud, donne une sensible augmentation de poids du corps dans la période de croissance.

« Nous pouvons considérer cette augmentation, dit-il, comme une accélération de la croissance, c'est-à-dire une accélération des processus bioplastiques et morphogènes... Cette influence stimulante se trouve sans doute en connexion avec l'amélioration du sang qui est produite par l'injection de lécithine chez les chiens... Presque tous ces chiens étaient plus vifs, plus agités et plus forts que les chiens de contrôle. La précocité du développement psychique était surtout fort prononcée chez les chiens F, H, J et M, lorsqu'ils étaient en parfaite santé. Une pareille influence de la lécithine ne s'explique pas seulement par une augmentation probable de la masse du sang et par une amélioration dans sa composition, mais, selon toute probabilité, par une action immédiate sur le cerveau qui se développe » (*Acad. des sc.*, 1896).

Dans d'autres recherches sur le rôle que jouent la rate et la moelle osseuse sur la formation des éléments corpusculaires du sang, Danilevski et son élève Selensky (*Fortschr. d. Med.*, 1896, n° 20), arrivèrent à cette conclusion que la lécithine avait une grande part dans le processus hématopoiétique dont ces organes sont le théâtre.

A peu près à la même époque, Parke (*Med. chem. Unters.*, Heft 2, p. 218) déduisait de nombreuses analyses que la lécithine, dont la proportion dans le jaune d'œuf est bien connue, diminue au fur et à mesure que se développe l'embryon, et Štoklasa (*loc. cit.*) démontrait le rôle prépondérant de la lécithine dans les plantes, au point de vue de leur accroissement.

Nous arrivons enfin à Serono qui introduisit la lécithine dans la thérapeutique, après avoir pratiqué sur lui-même la première injection sous-cutanée de cette substance.

Il publia d'abord, en 1897, dans les *Archives italiennes de biologie*, t. XXVII, fasc. 3, p. 349, une note préventive intitulée : « Sur les injections de lécithine chez l'homme et chez les animaux », note qui fut suivie, en 1900, de la publication complète de ses recherches sous ce titre : « Recherches sur les injections de lécithine », par le Dr César Serono, chargé du laboratoire à la clinique médicale de Turin (Turin, 1900).

Après avoir rappelé les travaux de ses prédécesseurs, il cite deux expériences sur les chiens, et voici les constatations qu'il a faites :

« Dans les animaux injectés il y a une plus forte élimination d'azote par les urines pendant les jours des injections et les quatre jours suivants, après lesquels l'échange azoté de l'urine redevient normal. La même chose s'observe pour les phosphates, bien que ces derniers n'augmentent pas en proportion du phosphore introduit sous forme de lécithine. Chez les chiens, il y a une augmentation de l'appétit, malgré qu'ils soient renfermés constamment dans une cage; ils paraissent aussi quelque peu agités. La quantité de l'urine ne change pas, le résidu solide en augmente. »

Les expériences d'injections de lécithine à des individus, que Serono cite dans son ouvrage, sont au nombre de douze et concernent les maladies les plus diverses : dyspepsie, neurasthénie, anémie avec diarrhées profuses, hystérie, tuberculose du premier et du

deuxième degré, chlorose, diabète, cachexie sénile, néphrite et entérite chronique.

Ces malades ont été tous plus ou moins améliorés. Nous relatons les trois observations qui nous semblent le plus typiques. Ce sont les *observations III, VIII et IX de Serono*.

Observation III. — A. P. 26 ans, ouvrière. Elle vient de la clinique obstétricale où elle accouche régulièrement le 22 mai 1897. L'histoire de la malade nous apprend que depuis quatre ans elle souffre d'une diarrhée presque continuelle et que cette maladie devient plus grave pendant la grossesse en arrivant jusqu'à quatorze évacuations par jour. Il n'y a rien d'héréditaire; la malade travaille dans une usine d'allumettes depuis dix ans. Après ses couches, les symptômes s'accroissent, la malade présentait les signes d'une anémie très grave, des accès de lipothymie; elle était absolument privée de forces. En huit jours, d'après l'histoire qui me fut gracieusement cédée par l'Institut de Clinique obstétricale, elle présenta une destruction globulaire de 2.000.000 de globules rouges, qui descendirent à 1.840.000; hémométrie 30-35 F (1).

Il n'y avait pas de globules rouges à noyaux, pas de leucocythose, mais seulement une altération de forme des globules, qui étaient aussi moins résistants. Elle vint à notre Clinique le 10 juin 1897 dans un état très grave et pendant huit jours, elle fut en proie à un subdelirium avec perte des urines et des fèces. On commença les injections de lécithine dans la Clinique obstétricale et on les continua presque tous les jours jusqu'à la fin du mois de juillet. La dose injectée fut de 2 c. c. par jour (0,20 cent. de lécithine).

La malade s'améliora assez rapidement, les selles rede-

(1) Le terme « hémométrie » signifie « mesure de la quantité d'hémoglobine contenue dans le sang ». Le chiffre qui suit indique la « richesse du sang en hémoglobine », d'après l'échelle des teintes de Fleischl, représentée par la lettre F.

vinrent normales ; plus d'accès de lipothymie, et après vingt jours elle commença à se lever. L'appétit fut toujours très bon et la malade abandonna notre Clinique complètement rétablie le 31 juillet 1897.

Poids du corps à son arrivée : 50 kg. ; à sa sortie 54 kg. 200. Globules rouges 4.200.000 ; hémométrie 70-75 F. Rien à l'examen microscopique.

Observation VIII. — R. A., ouvrière, chlorotique, 15 ans. Entre à la Clinique le 27 mars 1897.

Les règles sont à peine marquées depuis quatre mois. Elle se plaint de palpitations, de faiblesse, d'anorexie. On lui fait une vingtaine d'injections de citrate de fer sans aucune amélioration.

Commence le traitement le 17 avril.

NOTES CLINIQUES

27 mars. — Poids kg. 46,600 ; hémométrie 50 ; urée 19 ; phosphates : gr. 1,40.

17 avril. — Poids kg. 47 ; hémométrie 50 ; globules rouges 3.400.000 ; urée gr. 20 ; phosphate gr. 1,26. Première injection de lécithine.

18 avril. — Urée gr. 26 ; phosphates gr. 1,50. Deuxième injection.

19 avril. — Urée gr. 24 ; phosphates gr. 1,50. Troisième injection.

21 avril. — Poids kg. 48,8 ; hémométrie 50 ; globules rouges 4.200.000 ; urée gr. 21 ; phosphates gr. 10 (?). Cinquième injection.

22 avril. — Urée gr. 21 ; phosphates gr. 1,60.

23 avril. — Poids kg. 49 ; urée gr. 24 ; phosphates gr. 1,9.

24 avril. — Urée gr. 29,5 ; phosphates gr. 2.

26 avril. — Poids kg. 51,100 ; hémométrie 60 ; globules rouges 5.000.000 ; urée 29,5 ; phosphates gr. 2. Septième injection.

La malade abandonne la clinique pour reprendre ses occupations et continue le traitement à l'ambulatorio.

6 juin. — Poids kg. 53,700; hémométrie 70. Vingtème injection. On cesse les injections et quoique la quantité d'hémoglobine ne soit pas encore normale, la malade se trouve très bien et à cause de ses occupations cesse le traitement.

Observation IX. — D. P. 49 ans, ouvrière. Chlorose grave, déjà soignée l'année précédente avec des injections de citrate de fer. A présent ne supporte pas les ferrugineux. Elle présente de l'hypertrophie du corps thyroïde et des palpitations. Elle vient à la Clinique le 26 avril 1897, commence le traitement le 7 mai.

NOTES CLINIQUES

29 avril. — Poids kg. 49,400; hémométrie 35; urée gr. 13,14.

7 mai. — Poids kg. 49,300; hémométrie 40; globules rouges 3.840.000; urée gr. 13,20. Première injection de lécithine.

8-9-10-11-12 mai. — Injection.

13 mai. — Poids kg. 50,800; urée gr. 12,18.

15 mai. — Poids kg. 51,7; urée gr. 24,9.

25 mai. — Poids kg. 51,2; urée gr. 33,3.

6 juin. — Poids kg. 54,3; urée gr. 26,2. Dix-huitième injection.

Le 6 juin la malade cesse le traitement et on la retient en observation. Les urines sont en quantité normale, mais le résidu en est augmenté. Déjà après les premières injections la malade pouvait se considérer objectivement guérie. Plus de palpitations; elle pouvait travailler longtemps sans se fatiguer; elle mangeait beaucoup et l'on devait ajouter à son régime 500 gr. de pain en plus par jour. Elle abandonne la Clinique le 10 juin.

La première de ces observations (obs. III) est sur-

tout remarquable par l'amélioration du sang. Le nombre des globules rouges en 50 jours monta de 1.840.000 à 4.200.000, l'hémométrie de 30-35 à 70-75. L'augmentation du poids ne fut que de 4 kg. 200 en 50 jours.

Dans la seconde (obs. VIII) ce qui est le plus remarquable, c'est l'augmentation du nombre des globules rouges et du poids du corps en 4 jours, sous l'influence de la lécithine. Alors que la malade n'avait augmenté que de 400 gr. dans ses 21 jours d'hôpital précédant la première injection, quatre injections lui firent gagner 1 kg. 800 en 4 jours et le nombre de globules rouges passa de 3.400.000 à 4.200.000. En 50 jours l'augmentation en poids fut de 6 kg. 700 ; l'urée et les phosphates augmentèrent également ; l'hémométrie de 50 passa à 70 et les globules rouges atteignirent le chiffre normal de 5.000.000.

Dans la troisième (obs. IX) l'urée a presque doublé dans l'espace d'un mois (13,2 à 26,2) et le poids s'est augmenté de 5 kg. en 30 jours.

Parmi les autres observations, citons la I^{re} dans laquelle on constate une augmentation de poids de 2 kg 800 en 7 jours, chez un paysan de 24 ans, atteint de dyspepsie nerveuse avec hyperchlorhydrie ; la V^e et la VI^e qui concernent des tuberculeux engraisés et améliorés et la X^e un diabétique de 37 ans qui éliminait 70-80 gr. d'urée par jour et dont le taux d'urée descendit à 40-45 gr., l'acétone disparaît des urines et le malade se sent mieux.

Serono a constaté dans toutes ses expériences l'augmentation du poids, symptôme de l'amélioration des

conditions générales du sujet. Il admet que l'organisme épargne et assimile davantage ; d'ailleurs l'appétit est presque toujours augmenté.

La lécithine, dit-il, exerce aussi une action régulatrice sur l'échange azoté, en le rendant plus vif lorsqu'il se trouvait affaibli (obs. VIII et IX) et en le diminuant lorsqu'il était trop actif (obs. X).

La présence de nucléo-albumine dans les urines des sujets injectés est constante et s'explique par l'action bioplastique de la lécithine qui préside à la néoformation cellulaire.

Serono n'est pas d'accord avec Danilevsky en ce qui concerne l'amélioration générale, qui, d'après Danilevsky, serait la conséquence de l'amélioration du sang. L'amélioration du sang, dit le physiologiste italien, n'a lieu qu'après celle des conditions générales. Il y a une augmentation des globules rouges due à la plus grande activité de tous les organes et naturellement aussi à celle des organes hématopoiétiques ; mais l'hémoglobine ne suit pas une marche parallèlement ascendante et n'augmente que tout à fait lentement.

Néanmoins, il a obtenu d'excellents résultats chez les chlorotiques, comme on l'a vu. Elles présentaient un appétit plus vif ; les palpitations et l'asthénie disparaissaient en même temps que l'augmentation de l'urée éliminée témoignait d'une oxydation intra-organique plus énergique.

Il conclut en disant : « Certainement je puis affirmer que j'ai toujours trouvé la lécithine un remède précieux pour toutes les personnes affaiblies. »

Ces expériences étaient bien faites pour encourager

les recherches. Aussi, en Italie, plusieurs médecins étudièrent-ils la lécithine, dès la première note de Serono.

Le D^r Césaire Tonelli (1) rapporte 6 cas où il put vérifier une augmentation notable du poids du corps (jusqu'à 7 kg. en un mois) et une amélioration des conditions générales, surtout du côté de l'appareil digestif. Ses cas concernent essentiellement des anémiques ; il vit chez les chlorotiques une augmentation rapide de l'hémoglobine, tandis que dans les autres anémies, c'était surtout sur le nombre des globules rouges que portait l'augmentation, ce qui est absolument d'accord avec les conclusions de Serono.

Le professeur Foa a trouvé que chez les animaux anémiés par la quinine ou la pyrrodine, la lécithine facilitait la maturation des globules rouges et en favorisait la néoformation.

Le D^r Magnani a expérimenté la lécithine dans la clinique oculistique du professeur Reymond, à Turin. Ses essais ont porté sur 14 malades, atteints d'affections cornéales à substratum tuberculeux ; ils furent guéris par la lécithine qui, dit-il, peut remplacer l'iode dans bon nombre de cas et qui doit même quelquefois lui être préférée.

Le D^r Micheli a obtenu d'excellents résultats dans le traitement des neurasthéniques, ainsi que le D^r Muggia dans l'anémie et l'athrepsie infantile.

Le D^r Friz, dans une lettre au D^r Serono, déclare avoir obtenu les effets les plus favorables chez des malades

(1) Pour les publications italiennes, voir l'index bibliographique.

atteints de pellagre qui furent complètement guéris. Il constata une amélioration rapide des fonctions digestives, une augmentation des forces, un accroissement durable de l'hémoglobine et des globules rouges. Il affirme que la lécithine est un remède bienfaisant dont les effets sont certains dans toutes les formes anémiques et adynamiques, y compris la pellagre dont il combat la lésion fondamentale, qui consiste dans l'altération et la destruction des globules rouges.

Sur ces entrefaites, Danilevsky, poursuivant ses travaux, étudiait l'influence de la lécithine sur la dénutrition nerveuse. (Ueber die Anwendung des Lecithins bei Nervenkrankheiten, *Obosrenije psichiatrici*, 1899, n° 5, analysé par le *Neurologisches Centralblatt*, 1900, n° 8). Il conclut que l'ingestion de lécithine à jeun à dose de 0,20 à 0,30 cent. par jour, relève les forces cérébrales et augmente les capacités psychiques.

En France, A. Desgrez et Ali-Zaky communiquaient à la *Société de Biologie* (séance du 4 août 1900) une note intitulée : « De l'influence des lécithines sur les échanges nutritifs. »

MM. Desgrez et Ali-Zaky ont opéré au laboratoire du professeur Bouchard sur des cobayes adultes, sensiblement égaux en poids, divisés en deux lots et soumis à un régime d'entretien pour lequel furent observées les indications du professeur A. Gautier. Ceux du premier lot jouaient le rôle de témoins ; ceux du second recevaient, tous les 8 à 10 jours, une injection sous-cutanée de lécithine dissoute dans l'huile d'olive stérilisée. La lécithine était extraite du jaune d'œuf par le procédé de Hoppe-Seyler et Diakonow.

Voici quelles furent leurs expériences et les conclusions qu'ils en ont tirées :

« Les cobayes témoins éliminent, en moyenne par kilogramme et par 24 heures, 0gr.32 d'azote uréique ; soit 0gr.68 d'urée ; 0gr.38 d'azote total et 0gr.14 d'acide phosphorique. Le coefficient d'utilisation azotée est 0,84. Chaque cobaye n'a augmenté que de 150 gr. en un mois.

« Les cobayes injectés, qui reçoivent sous la peau de 0gr.04 à 0gr.06 de lécithine tous les 8 ou 10 jours, éliminent, par kilogramme et par 24 heures, 0gr.56 d'azote de l'urée, soit 1gr.20 d'urée, 0gr.62 d'azote total et 0gr.09 d'acide phosphorique. Leur coefficient d'utilisation azotée est de 0,90. Chaque animal a augmenté de 310 gr. en un mois. »

MM. Desgrez et Ali-Zaky concluent de leurs significatives expériences que les lécithines, injectées par la voie sous-cutanée, exercent, sur les échanges nutritifs, une action favorable se manifestant par une augmentation notable de l'élaboration azotée, une fixation plus grande du phosphore, un accroissement marqué du poids des animaux.

« Il est juste de dire, ajoutent-ils, que Danilevsky a déjà reconnu à ces substances une influence analogue sur la multiplication cellulaire, déterminant, par exemple, un accroissement rapide de la queue du têtard. C'est aussi une action de même ordre qui est attribuée aux leucomaïnes de l'extrait de viande et du bouillon par le professeur A. Gautier. MM. Lépine et Martz ont, d'ailleurs, établi que le suc pancréatique peut stimuler l'action de la levure de bière non par ses ferments, mais par les peptones qu'il renferme. C'est une action ana-

logue que les lécithines exercent, d'après nos expériences, sur les cellules des organismes supérieurs. »

Dans une deuxième note, présentée à l'*Académie des Sciences*, le 17 juin 1901, par le professeur Ch. Bouchard, et intitulée : « Influence des lécithines de l'œuf sur les échanges nutritifs », MM. Desgrez et Ali-Zaky rapportent une série d'expériences qui confirment leurs premières recherches.

Ils ont donné la lécithine et par la voie sous-cutanée et par la voie stomacale à des cobayes et à des chiens, et ils ont constaté l'égale efficacité de ces deux modes d'administration.

MM. Desgrez et Ali-Zaky concluent de leurs expériences : « *Les lécithines de l'œuf de poule augmentent l'appétit des animaux qui les reçoivent par voie sous-cutanée ou par voie stomacale. Il en résulte, conformément aux recherches de Danilevsky, un accroissement rapide du poids de ces animaux. L'urée, l'azote urinaire total, le coefficient d'utilisation azotée se trouvent augmentés d'une façon constante, par l'administration de ces substances. On observe simultanément une diminution de l'acide phosphorique éliminé par les urines.* »

L'augmentation de poids observée chez les animaux lécithinés par rapport aux animaux témoins, se maintient longtemps après la dernière prise de lécithine.

Cependant Wildiers, reprenant les expériences de Danilevsky concernant l'accroissement des têtards sous l'influence de la lécithine, n'obtint que des résultats négatifs. Aussi, dans un article paru dans : *La cellule*, t. XVII, fasc. 2, p. 385, 1900, et intitulé : « Inutilité de la lécithine comme excitant de la croissance », s'ins-

crit-il en faux contre tous les faits expérimentaux publiés par Danilevsky. Cependant Wildiers néglige de dire, dans son mémoire, de quelle lécithine il s'est servi pour ses expériences, ce qui est très important, car on trouve dans le commerce, sous le nom de lécithines, des produits qui ne répondent à aucune des propriétés de ce corps. D'ailleurs, il n'a répété aucunes des expériences de Danilevsky et des autres physiologistes sur les animaux à température constante. Il procède, en somme, partant d'une expérimentation très mince et peu sûre, par voie de critique purement spéculative, pour dénier toute valeur aux travaux de ses devanciers, ce qu'il ne serait même pas autorisé à faire, quand bien même il aurait démontré que les expériences du physiologiste russe sur les têtards sont erronées. Nous ne pensons pas d'ailleurs que les expériences de Danilevsky, de Serono, de Desgrez et Ali-Zaky et les autres plus récentes aient rencontré d'autres contradicteurs.

Au contraire, cette année même, MM. A. Gilbert et L. Fournier ont présenté à la *Société de Biologie* (séance du 9 février 1901) une note intitulée : « La lécithine en thérapeutique », qui est favorable à l'emploi de cette substance.

La lécithine qu'ils ont employée était retirée du jaune d'œuf par M. Billon qui lui a donné le nom d'ovo-lécithine. Avant de l'employer chez l'homme, les auteurs ont tenu à l'administrer à différents animaux par la voie gastrique et par la voie sous-cutanée et péritonéale, soit à fortes doses, soit à petites doses, mais d'une façon prolongée, et cela, principalement dans le but de déceler l'action nocive de la lécithine si elle

existait. Le résultat a démontré qu'elle n'était toxique à aucune dose et qu'elle était également bien supportée par la bouche et en injections, en émulsion et en solution alcoolique concentrée. Elle a même montré une action très favorable sur les animaux en expérience et elle a paru aussi, comme Danilevsky l'avait observé, favoriser la croissance et le développement des jeunes animaux en particulier.

MM. Gilbert et Fournier se sont demandé si la lécithine ne jouissait pas d'un pouvoir fixateur vis-à-vis de certaines substances toxiques ; les premières expériences avec des poisons tels que la strychnine, le cyanure de potassium, etc., ont été négatives.

Nous citons textuellement la fin de leur mémoire :

« Nous étions pleinement autorisés par tous ces faits à employer la lécithine chez l'homme. Nous l'avons administrée, soit par la voie buccale, sous la forme pilulaire ; soit en injections sous-cutanées en solution huileuse. *Bien que certains auteurs, Serono entre autres, aient nié l'action de la lécithine administrée par la voie digestive, elle nous a semblé néanmoins donner de bons résultats.*

Les doses que nous avons prescrites variaient de 10 à 50 centigr. par jour par la voie buccale ; de 5 à 15 centigrammes tous les deux jours en injections sous-cutanées.

Nous ne voulons que résumer ici d'une façon générale et sans entrer dans les détails des observations les résultats que nous avons obtenus.

I. Nous avons administré la lécithine à des tuberculeux présentant tous des lésions déjà avancées d'un ou des deux sommets.

Les résultats cliniquement constatables ont été les suivants : augmentation de l'appétit, reprises des forces, augmentation assez notable de poids (3 kilos 1/2 en un mois, chez un tuberculeux séjournant à l'hôpital depuis déjà quatre mois).

Dans un cas, l'augmentation de poids s'est produite malgré l'existence d'un état fébrile assez intense (39 degrés le soir).

Les urines n'ont jamais présenté traces d'albumine. Dans deux cas où il existait de l'urobiline en quantité assez notable, celle-ci a complètement disparu.

Parallèlement à toutes ces modifications, l'état général des malades nous a paru, au moins dans certains cas, sensiblement amélioré. Dans deux cas, nous avons observé la diminution de la toux, de l'expectoration, de la quantité de bacilles contenus dans les crachats.

II. Nous avons employé la lécithine chez plusieurs neurasthéniques et dans diverses maladies organiques du système nerveux.

Il est très difficile ici d'apprécier les résultats obtenus, qu'ils soient ou non favorables. D'une façon générale, cependant, nous avons noté la reprise des forces, l'augmentation de l'appétit, l'amélioration notable de l'état général.

En résumé, nous pouvons conclure de ces premières recherches : 1° l'emploi prolongé de la lécithine n'est pas plus nocif chez l'homme que chez les animaux ; 2° les résultats thérapeutiques que nous avons obtenus, encore incomplets il est vrai, nous ont paru des plus encourageants. Ils justifient, nous semble-t-il, l'emploi de cette substance chez l'homme. »

Tout dernièrement, le D^r Lancereaux a présenté à l'*Académie de médecine* une note intitulée : « Note sur l'emploi thérapeutique de la lécithine » (séance du 18 juin 1901).

Dans cette note, le D^r Lancereaux rapporte plusieurs observations où l'emploi de la lécithine détermina une augmentation rapide de poids chez des individus amaigris et dénutris.

Il s'agit d'abord de deux malades atteints de diabète pancréatique. Nous citons en entier l'observation d'un de ces malades.

Observation. — S. Hippolyte, âgé de 50 ans, est pris, en juin 1899, de soif intense qui l'oblige de boire sept à huit litres de liquide par jour. En même temps, il a un appétit formidable et malgré de copieux repas, il ne parvient pas à calmer sa faim. Bientôt il s'aperçoit qu'il perd progressivement ses forces. Le 5 mai 1900, il est obligé de quitter son travail et, le 10 du même mois, il entre dans mon service d'hôpital.

C'est un homme robuste, bien constitué, pas obèse, dont tous les organes sont en bon état, à part le foie et la rate qui sont volumineux (le malade a été un grand buveur de vin).

A son entrée à l'hôpital, le malade pèse 64 kgs; il rend, dans les 24 heures, 9 litres d'urine renfermant 1125 gr. de sucre et 35 gr. d'urée.

Depuis lors, le poids du malade n'a pas cessé de diminuer, ainsi que le montre le tableau suivant :

	Kilogrammes.
Le 15 mai 1900.	64
— 23 mai —	62,500
— 15 juin —	60 —
— 7 juillet —	60 —
— 18 juillet —	59 —
— 13 août —	57 —

A partir de ce moment, le poids du malade reste à peu près stationnaire :

	Kilogrammes.
Le 22 mars 1901, il pèse . .	57
— 10 avril — — . .	56,500
— 8 mai — — . .	55,500

Le 9 mai, nous lui faisons prendre 50 centigrammes de lécithine par jour.

	Kilogrammes.
Le 22 mai 1901, il pèse . .	56,700
— 29 mai — — . .	57,300
— 8 juin — — . .	58,500

En même temps que le poids augmente, l'état général du malade s'améliore, et il ne rend plus, dans les 24 heures, qu'environ 600 grammes de sucre.

La deuxième observation est analogue, le malade augmente de quatre kilos en un mois, mais la quantité de sucre dans les urines reste à peu près la même.

« Non seulement, dit M. Lancereaux, la lécithine a arrêté la dénutrition rapide des diabétiques, qu'habituellement rien n'arrête et qui les conduit à la tuberculose; mais elle est parvenue à faire augmenter, d'une façon considérable, leur poids, à leur rendre leurs forces et leur entrain. »

Le savant clinicien cite encore le cas d'un jeune homme de dix-huit ans, atteint de tuberculose osseuse avec dégénérescence amyloïde des reins et albuminurie abondante, celui d'un enfant de dix ans extrêmement maigre et dénuourri, toussant et ayant tous les soirs

des accès de fièvre (tuberculose commençante), un autre encore d'une petite fille de huit ans, atteinte de broncho-pneumonie et dans un état d'amaigrissement considérable, qui tous, sous l'influence de la lécithine, virent leur état général s'améliorer et leur poids augmenter.

La lécithine a encore été expérimentée dans quelques hôpitaux de Paris, notamment à Necker dans le service de M. le Dr Huchard, qui a bien voulu nous permettre de publier les observations qui nous paraîtraient intéressantes.

Ces observations sont incomplètes; les échanges organiques n'ont pas été notés; l'examen du sang n'a pas été pratiqué et l'on s'est borné à noter l'amélioration générale et l'augmentation de poids. Aussi ne citons-nous que deux observations, dont une surtout (*Obs. II*) est intéressante.

Observation I. — Gabrielle C., 15 ans, blanchisseuse. Entre salle Delpech, lit 25, le 3 juin 1901.

Mère bien portante, père mort bacillaire il y a dix ans. — La malade présente de légères échancrures des incisives. Les muqueuses sont très décolorées; le teint est jaune cireux. La malade est réglée depuis l'âge de treize ans, mais très irrégulièrement. A l'auscultation souffle cardio-pulmonaire intense.

Le 5 juin, elle commence le traitement et prend trois dragées de lécithine de 0,05 centigr. par jour. Le 6 juin, elle pèse 42 kgs. — Le 16 juin, elle pèse 43 kgs; elle se sent beaucoup mieux, n'a plus de palpitations et son teint, de jaunâtre, est devenu blanc rosé. En somme, amélioration notable.

Observation II. — Marie L., 30 ans, cuisinière. Entre le 16 avril 1901, salle Delpech, lit 27.

Elle raconte qu'elle a beaucoup maigri, qu'elle a vomi des matières noirâtres (hématémèses), qu'elle a eu et qu'elle a encore des douleurs très violentes au niveau de l'estomac et de la colonne vertébrale (douleurs en broche). Elle vomit tout ce qu'elle prend, même le lait. On porte le diagnostic d'ulcère stomacal.

Le 18 avril, on lui fait un lavage de l'estomac avec

Eau.	250 gr.
Sous-nitrate de bismuth.	15 gr.

Le lendemain elle absorbe 15 gr. de bismuth *per os* ; on lui donne un peu de lait alcalinisé qu'elle ne rend pas. Depuis elle ne vomit plus et absorbe quotidiennement 3 litres de lait.

Le 23, on lui fait une première injection de lécithine en solution dans l'huile, à la dose de 0,05 centig. Cette injection est répétée les 24, 25, 26, 27, 29, 30 avril et 1^{er} mai. Voici les résultats obtenus :

Le 24 avril, la malade pèse 59 kgs. Le 29, c'est-à-dire cinq jours après, elle pèse 60 kgs 500. Cette augmentation de 3 livres en cinq jours est absolument remarquable. A partir du 2 mai, la malade qui a grand appétit et réclame une nourriture plus substantielle que le lait, est autorisée à manger un œuf par jour.

Le 8 mai, elle pesait 62 kgs 500, de sorte qu'elle avait augmenté de 3 kgs. 500 en quatorze jours. Quatre jours après, elle quittait le service complètement rétablie.

Nous avons également l'observation d'un malade âgé, atteint de maladie de Parkinson et qui, après une forte bronchite, se trouvait dans l'état le plus précaire. Des injections de 0,05 cent. de lécithine par jour,

pendant douze jours, l'améliorèrent considérablement en même temps que le tremblement diminuait.

D'une façon générale, on a constaté dans le service que la lécithine augmentait le poids et les forces des malades; cependant, chez les tuberculeux avancés et fébriles, le résultat a été à peu près nul. Elle a paru agir plus vite et plus sûrement en injection que *per os*.

Avant de conclure de tous ces faits, nous voulons dire un mot du jaune d'œuf au point de vue thérapeutique.

Le jaune d'œuf a été employé depuis la plus haute antiquité contre certaines maladies et Galien en recommandait l'usage dans la fièvre tierce.

Même depuis la découverte de la lécithine, on a émis cette thèse qu'il était rationnel d'administrer le jaune d'œuf tout entier, soit par la voie gastrique, soit par la voie hypodermique.

Tout récemment, le Dr Huchard, dans une de ses intéressantes cliniques, reprenait cette vieille question de l'œuf et rappelait les services qu'a rendus et que rend encore cet aliment des convalescents.

Le jaune d'œuf renferme, d'après Gobley, pour 100 parties : environ 52,5 d'eau ; 15,76 de vitelline ; 30,47 de corps gras (oléine et margarine) ; 0,3 de cérébrine ; 0,4 d'extrait alcoolique ; 0,55 de matières extractives avec traces d'acide lactique et de fer ; 1,02 de phosphate terreux ; 0,28 de chlorures et de sulfates alcalins ; 0,03 de sel ammoniac.

Le sirop d'œufs de Payen se formule actuellement ainsi :

Jaunes d'œufs. . .	300 gr.
Eau	60 —

battez et passez à l'étamine avec expression, ajoutez :

Glycérine	340 gr.
Eau de laurier-cerise.	10 —
Sucre.	180 —
Chlorure de sodium .	12 —

Faites dissoudre à froid.

Nous ne discuterons pas son incontestable valeur alimentaire, mais nous ne devons lui reconnaître qu'une bien faible action thérapeutique, surtout en face de la lécithine. Même comme aliment, d'ailleurs, le jaune d'œuf à dose immodérée est passible de reproches. En effet, l'absorption de substances alimentaires riches en nucléines, comme le jaune d'œuf, provoque une augmentation d'acide urique qui n'est pas sans inconvénients, chez les arthritiques surtout. Il faudrait alors faire accompagner son ingestion de quinate de soude (4 gr. dans la formule précédente), ou de benzoate de soude, qui changent en acide hippurique l'acide urique en excès.

En 1869, Menzel et Perco, Krueg, Wittaker, Pick, cherchèrent à introduire des aliments, entre lesquels le jaune d'œuf, par la voie hypodermique, mais ces expériences ne furent pas continuées.

Récemment W. Cronheim et E. Muller ont publié les excellents résultats qu'ils auraient obtenus en ajoutant un jaune d'œuf à la nourriture d'un enfant d'un an (in *Médecine pratique*, 1904, n°1, p. 12).

Dans une communication à la *Société de Biologie* (séance du 30 mars 1900), communication intitulée : « Injection sous-cutanée de jaune d'œuf cru », M^r R. Suzor raconte avoir, à Madagascar, fait tous les deux jours une injection de deux jaunes d'œufs crus émulsionnés dans environ 40 gr. d'eau stérilisée, dans un cas de cachexie palustre compliquée, et avoir obtenu d'excellents résultats.

Mais le travail le plus important sur cette question est la thèse de H. Saint-Aubin : « Injections hypodermiques d'huile de vaseline et de jaune d'œuf, » Paris, décembre 1900. Ces injections ont été accompagnées de l'étude des échanges organiques et les conclusions sont les suivantes :

Élimination toujours accentuée de l'acide urique ; élimination du chlorure de sodium régularisée ; accroissement du taux de l'urée. Quant à l'élimination du phosphore, les résultats sont contradictoires.

En ce qui concerne l'ingestion par la bouche de jaunes d'œufs crus, nous ferons remarquer que la lécithine qu'ils contiennent et qui en est la substance active, est engagée dans des combinaisons albuminoïdes qui se comportent de façon très variable en présence des sucs digestifs. En outre, dans les organismes soumis à une dépression nerveuse, les phénomènes chimiques de la digestion s'accomplissent incomplètement ou ne s'accomplissent pas, et la lécithine de l'œuf se retrouve, combinée aux albuminoïdes, dans les excréta intestinaux.

Quant à l'injection hypodermique, elle peut se faire de deux façons.

1° On injecte le jaune d'œuf en entier et c'est le cas de rappeler l'opinion de Serono : « Si l'on pense à la grande quantité de substances inutiles que l'on introduit dans cette manière d'expérimentation, aux enzymes que l'œuf contient normalement, à la grande altérabilité de ce produit, à la *combinaison peu assimilable sous laquelle se trouve la lécithine dans l'œuf*, on a des raisons plus que suffisantes pour abandonner ce mode d'administration de la lécithine. »

De plus, Leube, Mariani et récemment Laborde (*Société de Biologie*, séance du 4 août 1901), ont démontré que l'injection sous-cutanée de substances albuminoïdes est toujours suivie de congestion du foie et de lésions rénales. Or le jaune d'œuf contient 16 pour 100 de matières albuminoïdes et l'on doit forcément penser qu'une série d'injections de jaunes d'œuf pourrait fort bien amener des accidents, même chez des individus dont les reins seraient primitivement sains.

2° La deuxième méthode, celle de Colleville, de Reims, rapportée dans la thèse de Saint-Aubin, consiste à émulsionner d'abord les jaunes d'œufs avec de l'huile de vaseline; on porte au bain-marie, on filtre et on stérilise.

La chaleur coagule les albuminoïdes qui ne passent pas dans le liquide à injecter, lequel ne contient, d'après Saint-Aubin que l'huile de vaseline, la lécithine et le composé assez complexe dénommé huile d'œuf. Mais la chaleur a une autre action; elle décompose la lécithine et c'est, en réalité, l'acide glycérophosphorique qui agit dans cette injection. D'ailleurs rien d'étonnant que cet acide glycérophosphorique *organique* n'agisse

beaucoup mieux que ne le font les glycérophosphates *minéraux*.

Mais cette action ne saurait être comparée à celle de la lécithine, et si cet acide glycérophosphorique a une influence favorable sur la nutrition, il ne saurait prétendre à l'action hématogène et bioplastique de la lécithine, ce que l'on comprendra aisément, en songeant que l'action de la lécithine a été comparée à celle d'un ferment.

De plus, dans l'injection de Saint-Aubin, la choline qui résulte également de la décomposition de la lécithine n'est pas sans danger, d'autant plus qu'elle se décompose elle-même facilement en névrine, peut-être même en muscarine, substances très toxiques. D'ailleurs ce gros inconvénient n'a pas échappé à Saint-Aubin, puisqu'il dit : « En tout cas dans notre dose maxima de cinq centimètres cubes, il n'y aurait que deux centigrammes de choline. Serait-ce là, ajoute-t-il, le secret des réactions de l'organisme pénibles à plus forte dose ? » Cela ne nous paraît pas douteux.

Sous quelle forme est-il préférable d'administrer la lécithine ? La forme la plus prompte et la plus active paraît être théoriquement celle de l'injection hypodermique. On doit préférer la solution dans l'huile stérilisée et lavée à l'alcool. Leube et Mariani (1897) ont démontré que les matières grasses introduites dans le système cellulaire sous-cutané sont parfaitement assimilées.

L'émulsion dans l'eau pure, au bout d'un temps assez long il est vrai, se détruit et la lécithine se dépose sur les parois de l'ampoule ; en outre elle est plus sujette

à s'altérer et plus difficile à obtenir aseptique, c'est pour cette raison que ceux qui l'ont employée l'ont préparée extemporanément.

L'injection n'est pas douloureuse et doit se faire de préférence dans le sillon rétro-trochantérien, dans l'épaisseur du muscle grand fessier. On peut encore la faire à la face antéro-externe de la cuisse ou dans le tissu cellulaire de la paroi abdominale.

Inutile de dire qu'on ne doit pas oublier les précautions habituelles d'asepsie à l'égard de la peau, de la seringue et de son aiguille.

La quantité de lécithine à injecter varie évidemment selon les cas, d'autant plus que la lécithine est très bien supportée à toutes doses. Néanmoins, le plus souvent, une injection tous les jours ou tous les deux jours (1) de 0,05 centig. de substance active, sera suffisante.

Lorsqu'on aura opté pour la voie buccale, on devra augmenter sensiblement les doses : 15, 20, 30 et même 60 centigrammes *pro die* seront les quantités que l'on donnera suivant les cas en une dose unique ou mieux en deux ou trois prises, avant les repas.

(1) Nous avons dit que théoriquement l'injection hypodermique était la méthode de choix d'administration de la lécithine. Cependant la clinique d'une part et d'autre part les dernières expériences physiologiques de MM. Desgrez et Ali-Zaky tendent à démontrer que, par la voie buccale, la lécithine est d'une efficacité aussi grande sinon plus grande que par la voie hypodermique.

CONCLUSIONS

- I. La lécithine est une graisse phosphorée qui existe dans tous les tissus, et plus particulièrement, dans ceux qui sont doués d'une grande vitalité (cerveau, sperme, etc.).
- II. Les expériences de Danilevsky, Serono, Desgrez et Ali-Zaky, etc., permettent de supposer que le rôle de la lécithine de l'organisme est celui d'un agent bioplastique et morphogène.
- III. Envisagée au point de vue thérapeutique, elle a le grand avantage :
 - 1° De n'être pas toxique ;
 - 2° D'être assimilée en totalité (*phosphore y compris*), aux doses ordinaires du moins (Bunge, etc.).
- IV. Son action consiste à :
 - 1° Augmenter le nombre des globules rouges (Danilevsky, Serono, etc.) ;
 - 2° Augmenter, du moins dans certains cas (chlorose, par exemple), la teneur du sang en hémoglobine (Tonelli, Friz, etc.) ;
 - 3° Augmenter l'urée, l'azote urinaire total et le coef-

ficient d'utilisation azotée, par conséquent diminuer l'acide urique (Serono, Desgrez et Ali-Zaki);

4° Activer la croissance (Danilevsky, Desgrez et Ali-Zaky, etc.);

5° Accroître l'appétit et surtout augmenter rapidement le poids du corps et combattre la dénutrition (Danilevsky, Serono, Desgrez et Ali-Zaky, Gilbert et Fournier, Lancereaux).

V. L'emploi de la lécithine est indiqué dans les cas suivants :

1° Toutes les anémies : chlorose, pellagre, etc. (Serono, Friz, etc.) ;

2° Toutes les maladies dans lesquelles il faut combattre la dénutrition : tuberculose (surtout au début); troubles de la nutrition : diabète, ulcère gastrique, rachitisme...; toutes les cachexies (pallastre, cancéreuse, tuberculeuse, etc.), et les convalescences (principalement de la fièvre typhoïde et de la grippe) (Serono, Gilbert et Fournier, Lancereaux, etc.);

3° La neurasthénie, le surmenage intellectuel et physique, la phosphaturie, etc. (Gilbert et Fournier, etc.)

VI. On administrera la lécithine, soit par la voie hypodermique en solution dans l'huile et à la dose de 5 à 10 centigrammes, soit par la voie gastrique (pilules, dragées, granulé) à jeun et à la dose de 15 à 40 centigrammes.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ARTHUS Maurice. *Eléments de chimie physiologique*, 3^e édition, p. 35, 1900.
- BAEYER. *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXL, p. 306 et t. CXLII, p. 322.
- BEILSTEIN. *Handb. d. org. Chem.* 2^e édition, t. I, p. 912 et 941.
- BERGELL Péter. Sur la préparation de la lécithine. — *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, n^o 33, p. 2584.
- BOEHM. *Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol.*, t. XIX, p. 87, 1885.
- BOKAY. Ueber die Verdaulichkeit des Nucleus und Lecithins. — *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 157, 1877.
- BRIEGER. *Zeit. f. klinische Med.*, t. X, p. 268.
- BRISSEMORET A. Le sirop d'œufs. — *Journal des praticiens*, 1901, n^o 22.
- BUNGE G. *Cours de chimie biologique et pathologique*. G. Carré, Paris, 1891, p. 80.
- CRONHEIM et MULLER. Le jaune d'œuf dans la nutrition de l'enfant. — *Jahrbuch für Kinderheilkranken*, t. LIII, f. 3.
- DANILEVSKY. De l'influence de la lécithine sur la croissance et la multiplication des organismes. — *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. CXXI, p. 1167, 1895; De l'influence de la lécithine sur la croissance des animaux à sang chaud. — *Ib.*, t. CXXIII, p. 195, 1896; Ueber die Anwendung des Lecithins bei Nervenkrankheiten. — *Obosrenije psichiatrii*, 1899, n^o 5, analysé par le *Neurologisches Centralblatt*, 1900, n^o 8.
- DESGREZ et ALI-ZAKY. De l'influence des lécithines sur les échanges

- nutritifs. — *Compt. rend. de la Société de Biol.*, 1900, t. LII, n° 28, p. 794; Influence des lécithines de l'œuf sur les échanges nutritifs. — *Compt. rend. Acad. des Sciences*, 1901, t. CXXXII, n° 24, p. 1512.
- DIAKONOW. *Centralblatt für die med. Wissensch.* 1868, n° 1, p. 7 et 28. — In Hoppe-Seyler, *Med. Chem. Unters.*, fasc. 2, p. 224, 1867 et fasc. 3, p. 405, 1868.
- DYBLOVSKY. *Journ. f. prakt. Chem.*, t. C, p. 53.
- FOA, Pio (Prof.). et dott. CESARIS DEMEL. — Sui granuli eritrofilii dei globuli rossi del sangue. — *Giornale della R. Accademia de Medicina di Torino*, 22 décembre 1899.
- GAMEL G. Contribution à l'étude de l'élimination des composés oxygénés du phosphore. — *Thèse de pharmacie*, Montpellier, 1901.
- GARNIER et SCHLAGDENHAUFFEN. *Encyclopédie chimique de Frémy*, 1892, t. IX, 2° fasc., p. 128.
- GAUTIER A. (Prof.). *La chimie appliquée à la physiologie, à la pathologie et à l'hygiène*, 1874, t. I, p. 357; *Leçons de chimie biologique, pathologique et normale*, 1897, p. 220.
- GILBERT A. et FOURNIER L. La lécithine en thérapeutique. — *Compt. rend. de la Société de Biolog.*, 1901, t. CIII, n° 6, p. 145.
- GILSON. *Zeit. für physiol. Chem.*, fasc. 12, p. 585.
- GOBLEY. *Comptes rend. Acad. des Sciences*, 1845, p. 387; *Journal de chimie et de pharm.*, série 3, t. IX, p. 161; t. XI, p. 409; t. XII, p. 5; t. XVII, p. 107 et 401.
- HAMMARSTEN. *Lehrb. d. physiol. Chem.* Wiesbaden, 1891, p. 36.
- HASEBROECK. Ueber das Schicksal. des Lecithins in Körper. *Zeit. für physiol. Chem.*, t. XII, p. 148, 1888.
- HOFMAN. K. B. *Zoochemie*, Vienne, 1883, p. 112.
- HOPPE-SEYLER. *Med. Chem. Unters.* Berlin, 1866-1871, p. 140, 215, etc.; *Physiol. Chem.* Berlin, 1881, p. 597.
- HUNDESHAGEN. *Journ. f. prakt. Chem.*, 1883, t. XXVIII, p. 219; Zur Synthese des Lecithins. — *Inaug. Diss.* Leipzig, 1883.
- JÜDELL. In Hoppe-Seyler, *Med. Chem. Unters.*, p. 386.
- LANCEREUX. Note sur l'emploi thérapeutique de la lécithine. — *Académie de médecine*, séance du 18 juin 1901.
- KLAUS et KEÉSE. *Journ. f. prakt. Chem.*, t. CII, p. 24.
- LABORDE, E. De l'alimentation sous-cutanée par les matières albuminoïdes. — *Comptes rendus de la Société de biolog.*, 1900, t. LII, n° 28, p. 792.

- LIEBREICH. *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 29, 1865;
Bull. Soc. Chim., t. IV, p. 400.
- LOCHERT. *Bull. Soc. Chim.*, t. III, p. 12, 1890.
- MAGNANI. Le iniezioni endomuscolari di fosfoluteina (lecitina Serono) in terapia oculare. — *Annali di oftalmologia*, t. XXVIII, 1899.
- MERCK, E. *Annales de 1896*. Darmstadt, p. 94; *Annales de 1897*. Darmstadt, p. 91.
- MICHEL, F. La lecitina. — *Settimana medica dello Sperimentale*. Firenze, anno n° 48, 1897.
- MIESCHER. Statist. u. biologische Beiträge zur Kenntnis vom Leben des Rheinlaches. Separatabdruck aus der Schweiz. — *Litteratursammlung zur internat. Fischerei-Ausstellung*, in Berlin, 1880, p. 183; *Arch. für Anat. und. Physiol.*, 1881, Anatom. Abth., p. 193.
- MUGGIA, Alberto. Sulle iniezioni di lecitina e di tuorlo d'uovo nella cura dell' anemia ed atrepsia infantile. *La Pediatria*, Napoli, 1898.
- PARKE. *Med. chem. Unters.* Heft 2, p. 218.
- PETROVSKY. *Pflüger's Arch.*, t. VIII, p. 367.
- POLITIS. Ueber die Verdaulichkeit des Nucleus und Lecithins. — *Zeitschr für physiol. Chem.*, t. I, p. 157, 1877.
- RICHTER. *Chem. d. Kohlenstoffverbindungen*, Bonn, 1888, p. 322.
- SAINT-AUBIN. Injections hypodermiques d'huile de vaseline et de jaune d'œuf. Médication stimulante. *Thèse de Paris*, décembre 1900.
- SCHAGDENHAUFFEN et PAGEL. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, 1901, n° 5, p. 148.
- SCHMIEDEBERG et HARNACH. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharm.*, t. VI, p. 101, 1876; *Das Muscarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes*. Leipzig, 1869.
- SCHULTZE et LIBIERNIK. *Deutschen chemischen Gesellschaft*, t. XXIV, p. 71, 1891.
- SERONO. Sur les injections de lécithine chez l'homme et chez les animaux, note préventive. — *Archives italiennes de biologie*, t. XXVII, fasc. 3, p. 349; Recherche sur les injections de lécithine, Turin, 1900.
- STOKLASA Julius. Ueber die physiologische Bedeutung des Leci-

- thins in dez Pflanze. — *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.*, n° 17, p. 2761, décembre 1896.
- STRECKER. *Ann. d. Chem. und Pharm.*, t. CXXXIV, p. 29, 1865 ; *Bull. Soc. de Chim.*, t. IV, p. 400.
- SUZOR R. Injections sous-cutanées de jaunes d'œufs crus. — *Compt. rend. de la Société de biolog.*, t. LIII, n° 13, p. 378, 1901.
- TOLMATSCHEFF. *Med. chem. Untersuch.*, v. Hoppe-Seyler, fasc. 2, p. 272, 1867.
- TONELLI G. Contributo clinico all'uso della fosfoluteina (lecitina Serono). — *Gazzetta degli Ospedali e della Cliniche*, n° 66, 1898.
- VALENCIENNES et FREMY. *Annal. de chim. et de physiol.*, t. L, p. 72.
- VAUQUELIN. *Ann. de chimie*, t. LXXXI, p. 27, 1812.
- WALLER Augustus. *Eléments de physiol. humaine*. Paris, 1898, p. 728.
- WILDIERS. Inutilité de la lécithine comme excitant de la croissance. — *La Cellule*, t. XVII, fasc. 2, p. 385, 1900.
- WURTZ. *Ann. Chim. Pharm.*, suppl. 6, p. 116 et 197, 1868 ; — *Comptes rendus*, t. LXV, p. 1015, 1867, et t. LXVI, p. 772, 1868.

Vu :

Vu :

Le président de la thèse,

Le Doyen,

P^r LANDOUZY.

q P^r BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer.

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

